

El tratamiento precoz con bajas dosis de enalapril previene la dilatación del ventrículo izquierdo después del infarto agudo de miocardio

OSCAR BAZZINO, JOSE L. NAVARRO ESTRADA, ALVARO SOSA LIPRANDI, CECILIA PRESTI, OSVALDO MASOLI, ANDRES AHUAD*, JOSE SANTOPINTO, MARCOS AMUCHASTEGUI, OMAR AYRAD, RICARDO MENDEZ

En representación de los investigadores del Estudio EDI

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/92

Dirección para separatas: Gascón 450, Buenos Aires, Argentina

El objeto del estudio fue determinar si una dosis fija (10 mg/día) de enalapril comenzando dentro de las 48 horas después de la iniciación del infarto agudo de miocardio podría atenuar la dilatación progresiva del ventrículo izquierdo. Además fueron evaluados los efectos de la suspensión del enalapril sobre la función del ventrículo izquierdo, así como también fue comparado el tratamiento precoz *versus* el tardío (45 días). Fueron incluidos 89 pacientes con un primer infarto agudo de miocardio y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 45 %. El estudio fue doble ciego, multicéntrico y cruzado. Los pacientes fueron asignados a una secuencia A (enalapril 45 días - placebo 45 días) o a una secuencia B (placebo 45 días - enalapril 45 días). Todas las variables pretratamiento fueron similares en ambos grupos. El tratamiento trombolítico fue empleado en 26 pacientes del grupo A (70 %) y en 25 del grupo B (75 %) ($p > 0,05$). El punto final principal fue el volumen ventricular evaluado por ventriculograma isotópico en la admisión y a los 45 y 90 días. Los valores de volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo fueron los siguientes: grupo A (n: 37): basal (ml/m^2), 40,4 (32,56); 45 días (%), 0,27 (-6,27); 90 días (%), 5,75 (-15,28). Grupo B (n: 33): basal (ml/m^2), 45 (30,57); 45 días (%), 12,73 (0,39) ($p < 0,01$); 90 días (%), 9,5 (-10,32). Los volúmenes sistólicos mostraron iguales cambios, aunque con menor nivel de significación. No hubo modificaciones significativas en la fracción de eyección. Concluimos que, en pacientes con primer infarto agudo de miocardio y fracción de eyección menor del 45 %, el tratamiento precoz con bajas dosis de enalapril evita la dilatación ventricular. La ausencia de dilatación luego de la suspensión sugiere atenuación del remodelamiento. La terapia tardía con enalapril no tuvo influencia sobre la dilatación.

Es bien sabido que la disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo como consecuencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) tiene importantes implicancias pronósticas.¹

Desde los momentos iniciales del infarto, en algunos pacientes comienza un proceso de alteración progresiva de la geometría ventricular, que culmina en una nueva situación caracterizada por dilatación y compromiso de la función sistólica.^{2, 3, 5, 6}

Esta secuencia de mecanismos, resultante de la interacción entre la pérdida de la función contráctil del músculo necrótico, la expansión del área de infarto y la dilatación compensadora de los tejidos no isquémicos, se conoce con el

término de remodelación ventricular.⁷⁻⁹

Este fenómeno resulta más acentuado en pacientes que cursan el infarto con arteria permanentemente ocluida o en aquellos que experimentan necrosis de mayor extensión.^{4, 16-19}

Diversos estudios experimentales y clínicos demostraron que la inhibición de la enzima de conversión puede atenuar el proceso de remodelación durante el período post-IAM, prevenir la aparición de los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva y aun mejorar la supervivencia.^{11, 12, 14} Sin embargo subsisten interrogantes de gran interés. En primer lugar, la mayor parte de los estudios disponibles se refieren a la utilización de estos fármacos en etapas relativamente

tardías del IAM, siendo muy escasa la información disponible respecto de su utilización desde las primeras horas. Es posible que puedan esperarse mayores beneficios durante esta etapa.

Otro interrogante de gran interés se refiere al mecanismo de acción de estos agentes, ya que no está debidamente aclarado si su capacidad de limitar el proceso de remodelación depende de inducir una modificación estructural permanente o sólo representa un cambio en las condiciones de carga, susceptible de desaparecer rápidamente con la supresión de la medicación.

El siguiente estudio fue diseñado con el objeto de determinar si la administración precoz de una dosis fija de enalapril, iniciada dentro de las primeras 48 horas de un IAM, es capaz de atenuar la dilatación ventricular progresiva esperada en el seguimiento; en segundo lugar, analizar el efecto de la supresión de la medicación sobre los volúmenes y la función sistólica en el período alejado, y por último establecer las consecuencias de la administración tardía (45 días) de una dosis igual de enalapril.

MATERIAL Y METODO

El diseño del presente estudio fue multicéntrico, prospectivo, randomizado y controlado con placebo, doble ciego y cruzado. Fueron seleccionados pacientes en once centros que cumplieron el siguiente criterio de inclusión: primer infarto de miocardio tipo Q con menos de 48 horas de evolución cuya fracción de eyección radioisotópica fuera menor de 45%. El diagnóstico de IAM se realizó con la presencia de los tres criterios clásicos: clínico, enzimático y electrocardiográfico.

Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca severa (Clase III-IV de Killip), arritmia

incontrolable, edad mayor de 75 años, presión arterial sistólica menor de 90 mmHg que no respondiera a expansión o creatinina plasmática mayor de 0,20 mM/l. También fueron criterios de exclusión la presencia de isquemia persistente, enfermedad valvular, miocardiopatía u otras enfermedades que amenazaran la vida.

A todos los pacientes que prestaron su consentimiento se les realizó un ventriculograma radioisotópico basal dentro de las 48 horas de comenzado el infarto, con determinación del volumen ventricular izquierdo (VVI) y de la fracción de eyección (FE).

Aquellos que toleraron una dosis oral abierta de 2,5 mg de enalapril fueron considerados elegibles y randomizados.

Se recomendó el uso de goteo intravenoso fijo de nitroglicerina durante las primeras 48 horas y una dosis única diaria de aspirina.¹⁰

Cada paciente fue asignado por randomización y en forma doble ciego a una secuencia A: enalapril 45 días, seguido por placebo 45 días; o una secuencia B: placebo 45 días y luego enalapril 45 días. La randomización se realizó por centro y en bloques de a dos. La medicación del estudio consistió en una dosis fija de 5 mg de enalapril dos veces por día o su equivalente placebo. Un ventriculograma radioisotópico se efectuó en idénticas condiciones a los 45 y 90 días con suspensión de la medicación 24 horas

Tabla 2
Demografía de la población

	Grupo A (n: 47) (enalapril/ placebo)	Grupo B (n: 42) (placebo/ enalapril)	Suspensiones (n: 19)
Edad (años)	62 (9)	63 (9)	62 (10)
Sexo (M/F)	33/4	29/4	15/4
Hipertensión	19 (52%)	2 (36%)	7 (36%)
Sitio de infarto:			
Anterior	28 (75%)	22 (66%)	13 (68%)
Inferior	9 (24%)	11 (33%)	6 (32%)
Pico CPK (U/l)	1.600 (1.552)	1.300 (1.036)	1.320 (612)
Tiempo de admisión post-IAM (horas)	37 (18)	38 (19)	35 (23)
Presión arterial sistólica en la admisión (mmHg)	127 (23)	125 (25)	132 (19)
Trombolisis	26 (70%)	25 (75%)	10 (52%)
Insuficiencia cardíaca prerrandomización	4 (11%)	8 (24%)	11 (57%)

Los valores son media (DS). Ninguna de las diferencias es significativa.

Tabla 1
Razones para suspender el tratamiento

	Grupo A (enalapril-placebo) (n: 47)		Grupo B (placebo-enalapril) (n: 42)	
	Fase 1	Fase 2	Fase 1	Fase 2
Muerte	1	1		1
Angina	1			
Infarto recurrente	1	1	1	
Cirugía coronaria	1	2	3	
Intolerancia a placebo			1	
Rechazo del paciente	6	1	4	1

En todos los casos la suspensión ocurrió entre la randomización y el control a los 45 días.

antes, midiéndose los mismos parámetros.

Cada paciente fue visto por un investigador semanalmente.

Durante el estudio fueron retirados los pacientes que presentaron intolerancia a la medicación asignada o falta de complacencia.

El uso de drogas concomitantes quedó a criterio de los médicos tratantes con excepción de los inhibidores de la enzima convertidora, que fueron explícitamente proscriptos.

El punto final del estudio fue el cambio del VVI obtenido a partir del ventriculograma radioisotópico en equilibrio.

Prospectivamente se consideró la hipótesis de un crecimiento del VVI del 5% respecto del basal en los pacientes tratados con enalapril y del 10% en los que recibieron placebo. De acuerdo con la misma se estimó necesaria una muestra de 40 pacientes en cada uno de los grupos.

Metodología radioisotópica

Antes de comenzar el estudio, un comité técnico conformado por dos médicos del Consejo de Cardiología Nuclear y dos físicos de la Comisión Nacional de Energía Atómica, que actuaron como asesores, llevó a cabo un proceso de optimización y uniformación de mediciones; los laboratorios que no cumplieron estrictos parámetros de control de calidad fueron excluidos.

Todos los laboratorios habilitados para participar utilizaron cámaras Gamma con cristal único de INa y un colimador multipropósito de baja energía con un 20% de ventana energética.

Los laboratorios intervinientes en todo el país realizaron las lecturas en cada centro con observadores que desconocían los datos del paciente. El Comité Técnico se encargó de observar la correcta aplicación de la metodología y de realizar controles periódicos de calidad.

La técnica empleada consiste en calcular un volumen desconocido a través de la relación

que existe entre el número de cuentas contenido en el mismo, corregido por atenuación y decaimiento, y el número de cuentas de un patrón conocido, medido en las mismas condiciones según el método de Links.²¹

Previamente al estudio, la seguridad de esta medición se investigó *in vitro* con un fantoma y en un grupo de 100 pacientes, demostrándose un alto grado de reproducibilidad.

Los resultados de este estudio y una descripción detallada de la metodología empleada ya han sido publicados.²²

Los resultados fueron expresados como las variaciones porcentuales del VVI en cada control respecto del valor inicial.

Análisis estadístico

Las características basales de la población se compararon con el método de chi-cuadrado o test T de Student, de acuerdo con el tipo de variable considerada. Los efectos del tratamiento se realizaron con métodos no paramétricos: test de los signos y test de Wilcoxon para muestras apareadas en relación con los parámetros intragrupo y test de covarianza para muestras no apareadas en relación con los hallazgos intergrupo. Se consideró significativo un nivel de p menor de 0,05. En los gráficos y tablas se emplearon el promedio y el desvío estándar en el caso de muestras con distribución normal. Si la distribución era anormal se empleó la mediana con el percentilo 50%-75%.

RESULTADOS

De los 89 pacientes seleccionados para el estudio, 47 se ubicaron por randomización para ser tratados inicialmente con enalapril y luego con placebo (grupo A). Los otros 42 recibieron la secuencia inversa (placebo-enalapril, grupo B). Durante el intervalo entre la randomización y el primer ventriculograma de control a los 45

Tabla 3
Tratamiento adicional

	Grupo A (n: 47)	Grupo B (n: 42)
Aspirina	36 (97%)	31 (93%)
Fursemida	5 (13%)	9 (27%)
Betabloqueantes	23 (62%)	11 (33%)*
Trombólisis	26 (70%)	25 (75%)

* p = 0,048 (CI 0,032-0,508).

Tabla 4
Mediciones radioisotópicas basales del volumen ventricular

	Grupo A (enalapril/ placebo) (n: 37)	Grupo B (placebo/ enalapril) (n: 33)	Suspensiones (n: 19)
VFDVI (ml/m ²)	40,4 (32, 56)	45 (30, 57)	46 (37,53)
VFSVI (ml/m ²)	28,5 (20, 36)	28,9 (23,38)	27 (22, 34)

Los valores son mediana y el rango intercuartilo 25% -75%
VFDVI: volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo.
VFSVI: volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo.

días, 10 pacientes del grupo A y 9 del grupo B fueron retirados del estudio.

Otros siete (cinco del grupo A y dos del grupo B) suspendieron el tratamiento entre el segundo y tercer control (Tabla 1). En consecuencia, en estos siete casos sólo se realizaron dos determinaciones de volúmenes por paciente.

Las características clínicas de los grupos A y B y de los 19 pacientes interrumpidos precozmente fueron similares (Tabla 2). Todos toleraron bien la dosis de 5 mg de enalapril de la prueba abierta y la incidencia y severidad de hipotensión arterial luego de la randomización fue similar en los tres grupos (11 %, 18 % y 21 % respectivamente; p: NS).

En ningún caso ocurrió hipotensión que generara complicaciones u obligara a suspender el tratamiento. La medicación concomitante se detalla en la Tabla 3. La utilización de betabloqueantes fue mayor en el grupo A que en el grupo B (62,1 % vs 33,3%; p < 0,048; IC 0,03 a 0,50). Los valores basales de los volúmenes ventriculares de los pacientes en los grupos A y B y los interrumpidos poco después de la randomización fueron similares (Tabla 4).

Se observó una pronunciada diferencia en el efecto del tratamiento entre los grupos A y B (Tabla 5 y Figuras 1 y 2).

A los 45 días el volumen ventricular diastólico del ventrículo izquierdo se incrementó significativamente respecto del valor basal en los pacientes que recibieron placebo (grupo B). En cambio, en los pacientes que recibieron enalapril en el mismo período (grupo A) el volumen diastólico se mantuvo en valores prácticamente iguales a los basales. Los cam-

**E D I / RESULTADOS
COMPORTAMIENTO DE VOLUMENES DIASTOLICOS**

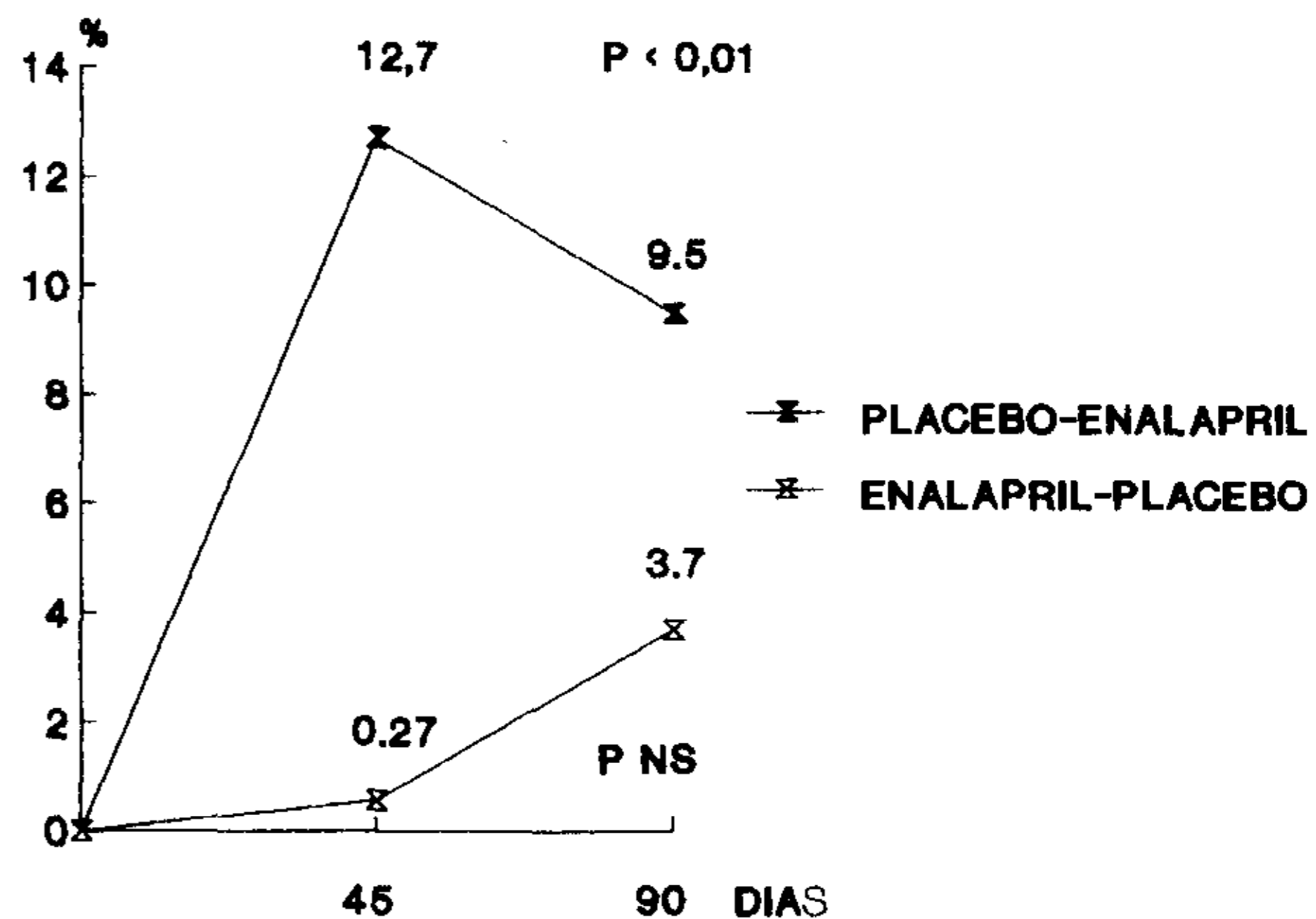


Fig. 1. Diferencias relativas del volumen de fin de diástole en relación con los valores basales.

bios del volumen sistólico fueron similares a los mencionados para el diastólico, aunque con un menor nivel de significación (p < 0,01 y < 0,05 para los volúmenes diastólico y sistólico respectivamente).

La suspensión de enalapril a partir de los 45 días se asoció a un incremento subsecuente del volumen diastólico ventricular del 5,75 % y a una reducción del volumen sistólico del 7,6 % respecto del valor basal; pero en ambos casos la diferencia no fue digna de tenerse en cuenta.

Con la administración de enalapril desde el día 45 el volumen diastólico del ventrículo izquierdo disminuyó ligeramente y el volumen sistólico volvió a valores cercanos a los basales,

Tabla 5

Diferencias de los volúmenes ventriculares izquierdos respecto del basal

	Grupo A (n: 37) (enalapril/ placebo)	Grupo B (n: 33) (placebo/ enalapril)
Cambio en VFDVI (%):		
45 días	0,27 (-6, 27)	12,73 (0, 39)*
90 días	5,75 (-15, 28)	9,5 (-10, 32)
Cambio en VFSVI (%):		
45 días	-3,09 (-22, 10)	10,16 (-10, 42)**
90 días	-7,6 (-22, 35)	1,3 (-18, 26)

Los valores son la mediana y el rango intercuartilo 25 % -75 %.

* p < 0,01. ** p < 0,05 (Wilcoxon).

VFSVI, volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo.

VFDVI, volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo.

**E D I / RESULTADOS
COMPORTAMIENTO DE VOLUMENES SISTOLICOS**

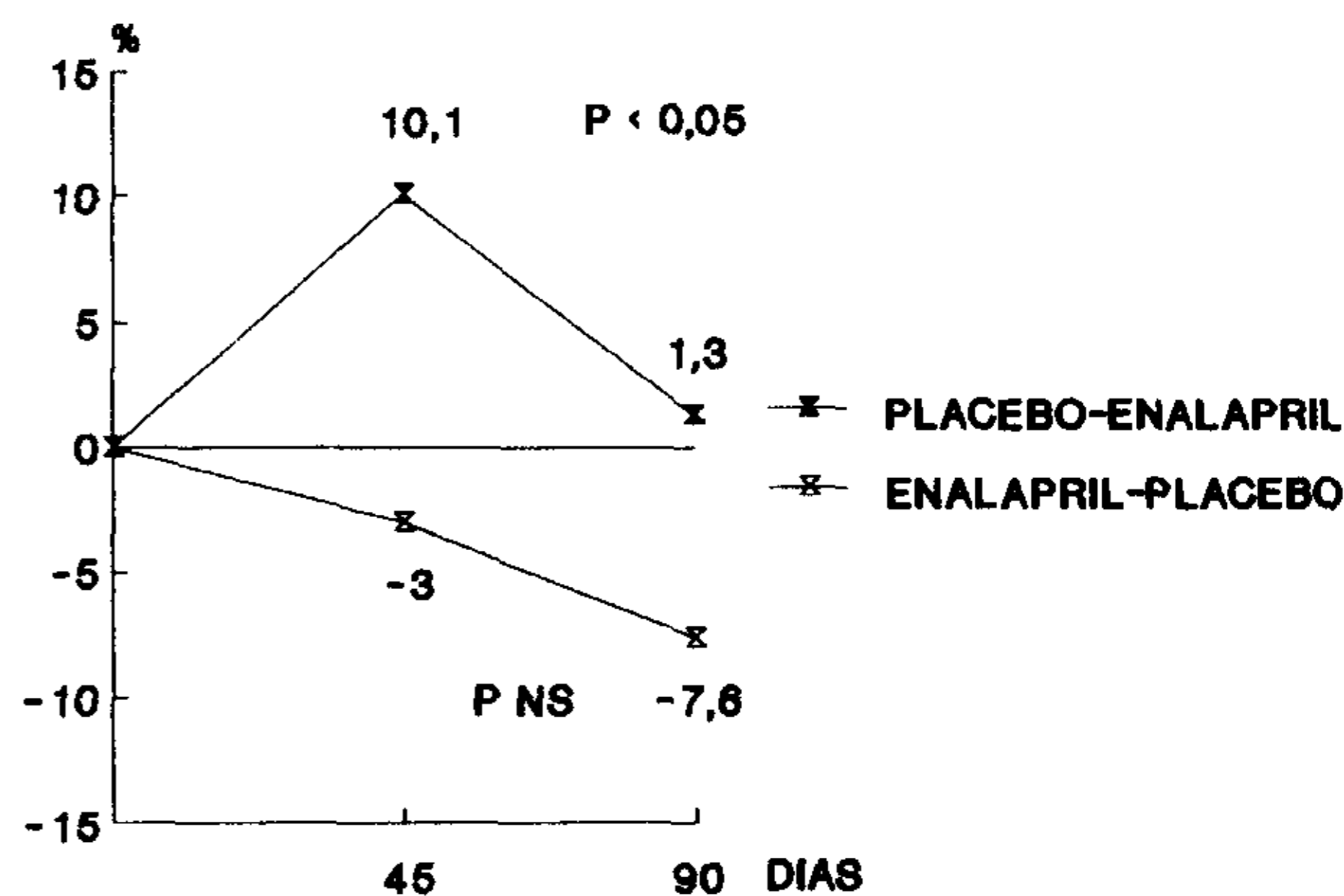


Fig. 2. Diferencias relativas del volumen de fin de sístole en relación con los valores basales.

pero ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística.

No se observaron cambios importantes de la fracción de eyección en ninguno de los grupos a lo largo del estudio (grupo A: basal, $33 \pm 9\%$; 45 días, $37 \pm 10\%$; 90 días, $39 \pm 11\%$; p: NS; grupo B: basal, $33,3 \pm 9\%$; 45 días, $35 \pm 13\%$; 90 días, $36 \pm 13\%$; p: NS).

DISCUSION

Los resultados de este estudio confirman la hipótesis de que el tratamiento con 5 mg diarios de enalapril administrados dentro de las primeras 48 horas de iniciado el infarto agudo de miocardio es capaz de atenuar o impedir el desarrollo de dilatación ventricular en las semanas subsiguientes. También se comprobó que la suspensión del enalapril luego de 45 días de tratamiento no generó dilatación ulterior del ventrículo izquierdo. Por último, se observó que la iniciación tardía del tratamiento a los 45 días no produjo disminución significativa de los volúmenes ventriculares.

Los dos grupos estudiados resultaron comparables en sus características basales y en los valores del volumen ventricular inicial. Aunque la diferencia no fue grande, hubo mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca prerrandomización entre los pacientes asignados inicialmente al tratamiento con placebo (grupo B). Podría imputarse a este hecho la mayor dilatación ventricular observada en este grupo. Sin embargo, analizando separadamente el comportamiento de los volúmenes de los pacientes con insuficiencia cardíaca de cada grupo, se comprobó en los mismos un crecimiento inferior al del grupo total. Por lo tanto no es posible atribuir a este factor el hallazgo de mayor crecimiento ventricular de los pacientes asignados al tratamiento con placebo.

La utilización de betabloqueantes fue mayor en los pacientes que recibieron enalapril en primer término. Como estos agentes tienden a producir incremento del volumen, sólo puede esperarse que eventualmente hayan producido un efecto negativo en los resultados.

En nuestro estudio, una alta proporción de pacientes (75%) recibió tratamiento trombolítico. Por lo tanto podría haberse esperado un menor desarrollo del fenómeno de remodelación y consecuentemente menor impacto del tratamiento con agentes inhibidores de la enzima convertidora.¹⁷ Sin embargo los resultados sugieren que el uso extensivo de los trombolíticos no limita el posible beneficio de estos agentes.

Entre los nueve pacientes del grupo A y los diez del grupo B que suspendieron el tratamiento antes del segundo control, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor. Un análisis pormenorizado del mecanismo de estas exclusiones demostró que los casos con insuficiencia cardíaca provenían de los grupos A y B en la misma proporción, y por lo tanto no introdujeron un sesgo adicional a la distribución original creada por la randomización. La elevada prevalencia de insuficiencia cardíaca hace probable que algunos de estos casos hayan sido retirados para continuar el tratamiento en forma abierta.

Comparación con otros estudios

Sharpe y colaboradores¹⁴ emplearon captopril 75 mg/día una semana después del infarto en pacientes con disfunción ventricular asintomática y demostraron una reducción del volumen de fin de sístole y un aumento de la fracción de eyección a doce meses.

Pfeffer y colaboradores administraron captopril 18 días después del infarto en una población similar y observaron un incremento del volumen diastólico que no ocurrió en los pacientes con tratamiento activo.¹²

En un ensayo más reciente, Sharpe y colaboradores, iniciando el tratamiento con captopril dentro de las 24-48 horas del comienzo del infarto, observaron crecimiento del volumen diastólico en el grupo placebo, en tanto que el grupo tratado demostró ausencia de crecimiento del volumen diastólico y una reducción del volumen de fin de sístole.¹⁵

Estos estudios establecieron firmemente el beneficio sobre el proceso de remodelación del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con disfunción ventricular asintomáticos postinfarto y señalaron el posible beneficio del tratamiento precoz sobre el tardío.¹³

Nuestro estudio confirma el efecto demostrado por dichos autores y demuestra claramente la superioridad del tratamiento precoz sobre el tardío. Quizás el aporte más relevante de este estudio se refiera al efecto de la suspensión del tratamiento. En los pacientes en los que se reemplazó el enalapril por placebo no hubo un crecimiento ulterior de los volúmenes ventriculares. En nuestra interpretación este resultado sugiere que el efecto del tratamiento se debe a una modificación estructural y no simplemente al efecto agudo sobre las condiciones de carga, en cuyo caso se debiera haber observado dilatación evidente del ventrículo izquierdo luego

de la suspensión del enalapril. Sharpe y colaboradores¹⁵ observaron ausencia de cambios significativos del volumen ventricular después de la suspensión del captopril durante 48 horas. En nuestro estudio el período de observación tras la suspensión fue más prolongado y permite una mayor seguridad respecto de este hallazgo.

Limitaciones del estudio

La principal limitación consiste en el empleo de un sistema no centralizado para la lectura de los estudios radioisotópicos. Sin embargo, la comparación de cada paciente consigo mismo y el empleo de la randomización por centros minimiza el efecto de las variaciones de las mediciones de volumen entre diversos centros.

Una proporción del 17% de los pacientes incluidos y que completaron el estudio presentó insuficiencia cardíaca clínica antes de la inclusión. En la época del comienzo de este estudio la indicación precoz de enalapril luego del infarto no era parte de la práctica habitual y por lo tanto no existía razón para excluir sistemáticamente a estos pacientes.

Implicancias clínicas

El tratamiento precoz de la disfunción ventricular postinfarto tiene por objeto mejorar el pronóstico a través de una disminución de la remodelación que ocurre después de una necrosis transmural. Los resultados recientemente presentados del SAVE sugieren que la terapéutica con inhibidores de la enzima convertidora puede mejorar la morbimortalidad alejada del infarto posiblemente a través de su influencia sobre el proceso de remodelación.²⁰ Nuestro estudio confirma desde el punto de vista fisiopatológico las ventajas de la administración precoz y aporta mayor información respecto del mecanismo de acción de esta terapéutica.

Sin embargo, es de hacer notar que, debido al carácter seleccionado de nuestra población, no es posible extrapolar nuestros resultados al total de pacientes con infarto agudo de miocardio.

SUMMARY

The aim of this study was to determine whether a fixed dose (10 mg/day) of enalapril (E) begun within 48 hours after the onset of acute myocardial infarction (AMI) could attenuate progressive left ventricular (LV) enlargement. We also assessed the effects of withdrawal of E on LV function and compared early versus late (45 days) treatment. To this end, 89 patients with a first AMI and LV ejection fraction (FE) < 45% were included in a double blind study comparing E and

placebo with a crossover design. Patients were randomly assigned to sequence. A (enalapril 45 days - placebo 45 days), or B (placebo 45 days - enalapril 45 days). All pretreatment variables were similar in the two groups. Thrombolysis was administered to 26 patients (70%) in group A and 25 patients (75%) in group B, $p > 0.05$. Primary end point was LV volume assessed by radionuclide ventriculogram on admission and at 45 and 90 days. Shown below are values of LV end diastolic volume (ml, mean \pm sd): group A (n: 37), EDV baseline, 40.4 (32.56); 45 days (%), 0.27 (-6.27); 90 days (%), 5.75 (-15.28). Group B (n: 33), 45 (30.57); 45 days (%), 12.73 (0.39) ($p < 0.01$); 90 days (%), 9.5 (-10.32). Similar changes were observed in LV systolic volume. No significant changes in EF were seen. Thus, in patients with first MI and EF < 45%, early treatment with low doses of enalapril prevents LV dilatation. Absence of subsequent enlargement after withdrawal from enalapril probably reflects attenuation of adverse remodeling, delayed (45 days) therapy with enalapril has no influence on LV dilatation.

BIBLIOGRAFIA

1. Kostuk WJ, Kazamias TM, Gander MP, Simon AL, Ross J Jr: Left ventricular size after acute myocardial infarction. Serial changes and their prognostic significance. *Circulation* 1973; 47: 1174.
2. Eaton LW, Weiss JL, Buckley BH et al: Regional cardiac dilation after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 300 (2): 11.
3. Shah PK, Pichler ML, Berman DS et al: Left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography in early stages of first transmural myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1980; 45: 542-546.
4. Taylor GJ, O'Neal J et al: Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62: 5.
5. Erlebacher JA, Weiss JL et al: Early dilation of the infarct dilation on heart size: A two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1120-1125.
6. Erlebacher JA, Weiss JL et al: Early dilation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: Role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement. *JACC* 1984; 4 (2): 201-208.
7. McKay RG, Pfeffer MA et al: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 4.
8. Pfeffer MA, Pfeffer JM: Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75 (Suppl 1): 1149-1155.
9. Jeremy et al: Patterns of left ventricular dilation during the six months after AMI. *JACC* 1989; 13 (2): 304.
10. Jufdutt BL et al: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications. Effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906.
11. Pfeffer MA et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long term therapy with captopril. *Circulation* 1988; 2: 406-412.
12. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE et al: Effect of captopril on progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 2.
13. Lamas GA, Pfeffer MA: Left ventricular remodeling following acute myocardial infarction; clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am Heart J* 1991; 121: 1194-1204.

14. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Hannan S: Treatment of patients with symptoms less ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 6: 255-259.
15. Sharpe N, Murphy et al: Early prevention of left ventricular dysfunction following myocardial infarction with angiotensin converting enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872-876.
16. Jeremy RW, Hacworthy RA, Bautovich G et al: Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *JACC* 1987; 9 (5): 989-995.
17. Warren SE, Royal, Markis EJ et al: Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *JACC* 1988; 11 (1): 12-19.
18. Erbel R, Pop T, Diefenbach CH, Meyer J: Long term results of thrombolytic therapy with and without percutaneous transluminal coronary angioplasty. *JACC* 1989; 14: 276.
19. Sheehan FM, Braunwald E, Canner P et al: The effects of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue type plasminogen activator and streptokinase from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI Phase 1) trial. *Circulation* 1987; 75: 817.
20. SAVE Investigators: Comunicación de resultados iniciales. 41st Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Dallas, Texas, April 1992.
21. Links JM, Becker M, Shindlecker G, Guzmán P, Burow R, Nickoloff EL, Alderson PO, Wagner H: Measurement of absolute left ventricular volume from gated blood pool studies. *Circulation* 1982; 65 (1): 82-91.
22. Navarro Estrada JL, Méndez R, Pérez Baliño N, Otero F, Masoli O, Belzitti C, Cragolino D, Meretta A, Sosa Liprandi A, Lewcowicz M, Presti C, González M, Cabrejas M, Thorp S, Bazzino O: Estudio multicéntrico para la medición del volumen ventricular izquierdo por ventriculograma radioisotópico. Validación del método, exactitud *in vitro*, reproducibilidad en pacientes. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60 (3): 249-254.

- * Sanatorio Mitre (Buenos Aires)
Dres. Alvaro Sosa Liprandi, Cecilia Presti, Miguel A. González
- * Sanatorio Güemes (Buenos Aires)
Dres. Osvaldo Masoli, Andrés Ahuad, Fernando Sokn
- * Centro Leónidas Lucero (Bahía Blanca)
Dr. José Santopinto
- * Hospital Israelita (Buenos Aires)
Dres. Omar Ayrad, Claudio Cosma
- * Hospital Privado de Córdoba (Córdoba)
Dr. Marcos Amuschátegui
- * Instituto Cardiovascular Buenos Aires (Buenos Aires)
Dres. Daniel Cragolino, Alejandro Meretta, Marcelo Trivi
- * Clínica Bazterrica (Buenos Aires)
Dr. Ricardo Méndez
- * Policlínica Bancaria (Buenos Aires)
Dres. Horacio Pomés Iparraguirre, Manuel Lewcowicz, Pablo Heredia
- * Sanatorio Anchorena (Buenos Aires)
Dres. Eduardo Mele, Ricardo Méndez
- * Instituto de Cardiología del Hospital Español (Buenos Aires)
Dres. Claudio Pensa, Jorge Mizrahi

Asesoría Medicina Nuclear:
Lic. Silvia Thorp

Asesoría Estadística:
Prof. Enrique Blakdley

Asesoría Técnica:
Dr. Angel Scapin

Secretaría:
Alejandra Martín

APENDICE

El presente estudio fue realizado a través de una iniciativa del Consejo de Cardiología Nuclear y del Comité de Investigación, bajo el auspicio de la Sociedad Argentina de Cardiología. Los investigadores agradecen especialmente al Laboratorio Roemmers por el apoyo técnico brindado a lo largo de todo el estudio.

LISTADO DE CENTROS, INVESTIGADORES Y COLABORADORES PARTICIPANTES

Director: Dr. Oscar Bazzino

- * Hospital Italiano (Buenos Aires)
Dres. José L. Navarro Estrada, César Belzitti, Gustavo Cabrera